

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

N° _____

T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

1036

par

Mme HIMBERT Françoise, née GENEVOIS
le 22 Février 1930, à PARIS
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHLOROTHIAZIDE DANS LE
TRAITEMENT D'ATTAQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

(480 OBSERVATIONS)

Président : M. J. LENE GRE - Professeur.

1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Mme HIMBERT Françoise, née GENEVOIS

le 22 Février 1930, à PARIS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHLOROTHIAZIDE DANS LE

TRAITEMENT D'ATTAQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

(480 OBSERVATIONS)

Président : M. J. LENE GRE - Professeur.

no/
br



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHADROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL
 (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU
 (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
 OLIVIER (E.), RICHT (C.), STROHL (A.), TANON (L.), P. STEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS .
 DOYEN..... Léon BINET (Membre de l'Institut)
 ASSESSEUR..... Jean VERNE

I- PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER G.
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS A.
Anatomie Pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN J.
Bactériologie	FASQUELLE R.
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY BERT
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique cardiologique Broussais	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Cochin	QUENU (J.)
(Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
(St-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	
(Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice	
(Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	
(Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
(St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Biochimie Médicale (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA G.
Biologie Médicale (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE F.

	(Boucicaud	LENEGRE J.
	(Broussais	GENNES (L.de)
Cliniques Médicales	(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SOULIE (P.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		M. DAVID
Cliniques obstétricales (Baudelocque		LACOMME (M)
		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture (St-Vincent de Paul)		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique Urologique (Cochin)		FEY (B)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P)
Médecine du travail		DESOILLE (H)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie		GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P.)
		MILLIEZ
Pathologie médicale		GARCIN (R)
Pathologie et thérapeutique générales		CHEYMOL (J)
Pharmacologie et matière médicale		BINET (L)
Physiologie		BARGETON (D)
Physiologie (chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physique médicale		DESGREZ (H)
Radiologie médicale		LEGER
Technique chirurgicale		BROUET (G)
Thérapeutique		

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE
CONFERENCES - AGREGES

- Anatomie..... (CABROL (C)
(COUINAUD (C)
(OLIVIER (G)
- Anatomie pathologique (GAUTHIER VILLARDS (Mlle P) pr. s. ch.
(BUSSE (F)
(GOUYGOU (Ch)
(ORCEL (L)
(PAILLAS (J)
- Anesthésiologie..... VOURC'H (G)
- Bactériologie..... (NEVOT (A.) pr.s.ch.
(BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D)
(TOURNIER (P.)
- Biochimie médicale (DESGREZ (P.) pr.s.ch.
(POLONOVSKI (J.) m.conf.
- Biologie appliquée à l'Educ.Phys. et sports : PLAS F.
- Biologie médicale... BOURLIERE (F.) m. conf.
- Carcinologie..... (DENOIX (P)
(MATHE (G)
- DERmato-syphiligraphie... DUPERRAT (B)
- Electro-radiologie... LEDOUX LEBARD (G)
- Embryologie... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- Hématologie..... (BILSKI-PASQUIER (G)
(DAUSSET (J.)
- Histologie..... (COUJARD (R.) pr.s.ch.
(MAROIS (M.)
(RACADOT (J.)
- Hydrologie..... CORNET (A.)
- Hygiène..... (BOYER (J.) pr. s. ch.
(CORRE-HURST (Mme L.)
- Maladies infectieuses... (BASTIN (R)
(DUPONT (V.)

Médecine légale..... {DEROBERT (L.) pr.s.ch.
 {HADENGUE (A.)
 {FOURNIER (E.)
 {GUENIOT (M.)

Médecine du travail..... ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie..... DAVID (M.)
Neurologie..... LHERMITTE (F.)

Obstétrique..... {GRANJON (A.)
 {HERVET (E.)
 {LE LORIER (G.)
 {MORIN (P.)
 {MUSSET (R.)
 {ROBEY (M.)
 {THOYER-ROZAT (J.)

Ophthalmologie.... {BREGEAT (P.)
 {SARAUX (H.)

Orthopédie..... {JUDET (R.)
 {RAMADIER (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie... DEBAIN (J.)

Parasitologie..... {BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.
 {CHABAUD (A.)

Pathologie chirurgicale..... {BARCAT (J.)
 {BINET (J.P.)
 {CAUCHOIX (J.)
 {CHATELIN (C.L.)
 {DUBOST (Ch.)
 {DUBOST (Cl.)
 {FAUREL (J.)
 {FLABEAU (F.)
 {GERMAIN (A.)
 {LAURENCE (G.) agr.per.
 {LORTAT-JACOB (J.L.)
 {LOYGUE (J.)
 {MERCADIER
 {PERROTIN (J.)
 {ROBERT (H.)
 {THOMERET (G.)

Pathologie exotique.... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale.... {CROSNIER (J.)
 {HARTMANN (L.)
 {LOEPER (J.)
 {MAURICE (J.)
 { (
 {RICHET (G.)

	Aus
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
Pathologie médicale.....	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
	(GATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(OOURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl.)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
Physiologie.....	(PARROT (J.) pr.s.ch.
	(DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L) m.conf.
	KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie...	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile...	DUCHE (D)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F)
Stomatologie.....	(CERNEA (P)
	(CHAPUT (Mme) m.c.agr.
	(GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.)
	(LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE

CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

--

(ABOULKER (P)
(AMELINE (A)
(HUGUIER (J)

Clinique Chirurgicale

(OLIVIER (C)
(PADOVANI (P)
(POILLEUX (F)
(ROUX (M)
(VERNE (J.M.)

Clinique médicale

(BOUDIN (G)
(CONTE (M)
(DOMART (A)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (S)
(TURIAF (J)

Clinique

Obstétricale..

(GRASSET (J)
(LEPAGE (F)
(MAYER (M)
(RAVINA (J)

Clinique ophtalmologique... DESVIGNES (P), OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique... MADURO (R)

Clinique pédiatrique et puériculture... LAPLANE (R)

Clinique psychiatrique... BARUK (H)

Clinique urologique KUSS (R)

Médecine légale GAULTIER

IV- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... HAUDUROY (P) pr.s.ch.

Biochimie médicale.. ETTORI (J) pr.à t.pers.

Pathologie chirurgicale.. RUDLER (J) pr.s. ch.

Secrétaire général de la Faculté... M. LENA (J)

Secrétaires... Mme BEURLAND (H), Mlle CHAINTREUIL (G) Mlle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.. Dr HAHN (A)

Conservateurs... Mlles DUMAITRE (P) GOICHON (A.M)

Bibliothécaires... Mme CONTET (J.) Mlles LAURENT (H), LE NOIR (G)

QUIEVREUX (E)

A MES PARENTS

A MON MARI ET A MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Jean LENEGRÉ

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Boucicaut
Officier de la Légion d'Honneur

A MES MAITRES :

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Monsieur le Professeur agrégé P. MAURICE

A MES MAITRES DE STAGE ET D'EXTERNAT :

Madame le Docteur T. BERTRAND-FONTAINE

Monsieur le Professeur F. COSTE

Monsieur le Professeur R. FAUVERT

Monsieur le Professeur H. MONDOR

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

A MES MAÎTRES .

Monsieur le Docteur F. DELBARRE

Monsieur le Docteur A. DOMART

Monsieur le Docteur L. HARTMANN

Monsieur le Docteur M. LAMOTTE

Monsieur le Docteur J. SCHNEIDER

Monsieur le Docteur R. WOLFROMM

Professeurs agrégés à la Faculté

Monsieur le Docteur KLOTZ, Médecin des Hôpitaux

Madame le Docteur LAMOTTE-BARRILLON

Médecin-Assistant des Hôpitaux.

A MES AMIS

Les Docteurs J.L. BEAUMONT

M. BLONDEAU

B. COBLENTZ

J. FERRANE

A. GERBAUX

J.P. HARDOUIN

M. LEGRAIN

L. SCEBAT

Madame J. RENAIS

ET A MES COLLEGUES D'EXTERNAT.

La rétention hydrosaline joue dans toutes les formes de l'insuffisance cardiaque un rôle précoce et considérable. En favorisant l'élimination rénale des électrolytes extra-cellulaires et la fuite secondaire de l'eau, les diurétiques occupent donc, à côté du repos, du régime sans sel et de la digitaline, une place de choix dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Pendant longtemps, cette place a été tenue presque exclusivement par les dérivés mercuriels. L'action remarquable de ces diurétiques a en effet transformé la condition de nombreux cardiaques en permettant de réaliser des traitements d'attaque efficaces, puis des traitements d'entretien prolongés (26). Mais les difficultés et les échecs ne sont pas exclus de tels traitements. Les préparations utilisables en France n'agissent guère que par voie parentérale. Les réactions d'intolérance ne sont pas exceptionnelles. De plus, certains cardiaques (20 p. cent environ) paraissent insensibles à l'action des diurétiques mercuriels.

La chlorothiazide, diurétique efficace, peu toxique et bien toléré par le tube digestif offre aujourd'hui des ressources nouvelles dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Son action, attestée par les travaux concordants de FORD (14, 15, 16, 17, 18), MOYER, FORD et SPURR (29), BEYER (4,5), PITTS (31), WATSON, THOMSON et BUCHANAN (36), réside en effet dans l'augmentation importante et relativement durable de l'éli-

mination urinaire du sodium, du chlore et finalement de l'eau, qu'accompagnent une fuite transitoire des bicarbonates et une excrétion plus modérée mais plus persistante du potassium. Quel que soit le mécanisme tubulaire encore mal connu qui préside à cette activité, il est bien clair qu'il s'oppose à l'excès de réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau qui grève l'insuffisance cardiaque.

Les buts de cette étude, essentiellement clinique, sont : 1°- d'évaluer à l'aide d'une statistique importante l'efficacité de la chlorothiazide dans le traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque, 2°) d'apprécier l'incidence des effets secondaires du médicament chez les cardiaques et 3°) de comparer les avantages et les inconvénients de ce diurétique avec ceux des composés mercuriels.

Les résultats globaux sont analysés ci-dessous, le détail des évaluations figurant en annexe, sous forme de tableaux à la fin de ce travail.

Sont successivement exposés :

- 1°- La répartition étiologique des observations utilisées dans cette étude.
- 2°- La technique d'administration de la chlorothiazide.
- 3°- Les résultats obtenus.
- 4°- Les effets secondaires observés.
- 5°- La comparaison avec l'action des diurétiques mercuriels.
- 6°- Les indications pratiques qu'on peut retirer de ces différentes constatations.

I

MATERIEL D'ETUDE

La chlorothiazide a été utilisée chez 419 malades au cours de 480 traitements d'attaque de l'insuffisance cardiaque, certains patients ayant eu plusieurs traitements au cours d'hospitalisations successives.

1°- Les 419 malades (242 hommes et 177 femmes, âgés de 5 à 80 ans) (Tableau 1) se répartissent en 198 cardiopathies valvulaires rhumatismales ou de type rhumatismal, 87 cardiopathies avec hypertension artérielle, 52 cardiopathies ischémiques avec angine de poitrine ou infarctus myocardique et 82 cardiopathies diverses (dont 9 aortites syphilitiques, 13 cardiopathies congénitales, 22 coeurs pulmonaires chroniques, 7 péricardites chroniques constrictives et 31 cardiopathies variées).

2°- Les 480 traitements sont justifiés par 71 insuffisances cardiaques gauches avec essoufflement à l'effort ou étouffement (insuffisance ventriculaire gauche ou poumon cardiaque par rétrécissement mitral), 219 insuffisances cardiaques droites ou globales discrètes avec hypertension veineuse périphérique et foie cardiaque, 146 insuffisances cardiaques droites ou globales définies avec oedèmes des membres inférieurs et 44 insuffisances cardiaques droites ou globales sévères avec grande insuffisance tricuspidiennne ou ascite.

.II

T R A I T E M E N T

Dans tous les cas la chlorothiazide est donnée à des patients hospitalisés, mis au régime sans sel, aux sédatifs et aux aminophyllines. Dans 311 cas (65 p. cent) un traitement anticoagulant par les antiprothrombiniques ou exceptionnellement l'héparine est mis en route simultanément.

1- La chlorothiazide. Elle est donnée en comprimés dosés à 0,50 g et absorbée entre 8 et 20 heures. La dose quotidienne va de 0,5 à 4 g (en moyenne 1,5 g) (Tableau 2). Ces doses sont effectivement poursuivies pendant 1 à 29 jours (en moyenne 8 jours) (Tableau 3). Les doses totales, pour un traitement d'attaque, atteignent ainsi 1 à 57 g (en moyenne 11 g) (Tableau 4). De telles doses sont administrées (Tableau 5) :

- 320 fois en une cure de 1 à 21 jours ;
- 111 fois en deux cures de 2 à 13 jours, séparées par des intervalles de 1 à 20 jours ;
- 49 fois en trois à six cures de 3 à 10 jours, séparées par des intervalles de 2 à 13 jours.

2- Le chlorure de potassium. Dans 35 traitements la chlorothiazide est donnée seule. Dans 442 traitements (Tableau 6) une dose quotidienne de chlorure de potassium allant de 0,5 à 4g (en moyenne 1,25 g) est distribuée simultanément. Dans 3 traitements les doses quotidiennes maxima de chlorure de potassium atteignent respectivement 5, 6 et 10 g.

3- Autres traitements. En plus des mesures précitées, des traitements propres à agir sur l'insuffisance cardiaque sont associés à la chlorothiazide dans de nombreux cas. Ce sont :

- la digitaline, 252 fois (53 p. cent des cas) ;
- les ponctions évacuatrices de plèvre ou d'ascite et éventuellement les mouchetures, 65 fois (14 p. cent des cas) ;
- la deltacortisone, 60 fois (13 p. cent des cas) ;
- les diurétiques mercuriels 31 fois (6 p. cent des cas).

En outre, une ou plusieurs injections de diurétiques mercuriels ont été faites avant ou après la cure de chlorothiazide chez 122 malades.

III

RESULTATS DU TRAITEMENT

La chlorothiazide agit sur l'insuffisance cardiaque en s'attaquant à la rétention hydro-saline grâce à son pouvoir diurétique.

1°- Action sur la diurèse. La plus forte diurèse engendrée par la chlorothiazide va de 0,5 à 6 litres par jour (1,9 litre en moyenne) (Tableaux 7 et 8). Ce maximum d'action diurétique (sur 554 cures) est obtenu (Tableau 9) :

- le premier jour du traitement 236 fois (43 p.cent des cas)
- le deuxième jour du traitement 164 fois (29 p.cent des cas)
- le troisième jour du traitement 81 fois (15 p.cent des cas)
- le quatrième jour du traitement 38 fois (7 p.cent des cas)
- du 5ème au 14ème jour du traitement 35 fois (6 p.cent des cas).

2°- Action sur le poids. L'action diurétique de la chlorothiazide se poursuit pendant 1 à 29 jours, en sorte que le poids des sujets traités diminue (de 1 à 28 kg) dans 350 cas. Il reste stationnaire dans 42 cas et augmente (de 1 à 3 kg) dans 6 cas. La chute de poids obtenue en fin de cure dans 398 traitements est de 2,8 kg en moyenne (Tableau 10). Elle s'avère

d'autant plus importante que la rétention hydrosaline est initialement plus manifeste :

- 1,7 kg (maximum 6 kg) pour 56 insuffisances cardiaques gauches
- 2,4 kg (maximum 9 kg) pour 185 insuffisances cardiaques globales sans oedèmes ;
- 4,8 kg (maximum 20 kg) pour 121 insuffisances cardiaques avec oedèmes ;
- 5,6 kg (maximum 28 kg) pour 36 insuffisances cardiaques avec ascite.

La diminution du poids traduit l'action sur les oedèmes latents ou patents. Les oedèmes périphériques, présents dans 409 observations, disparaissent 329 fois (soit dans 80 p.cent des cas). En même temps la pression veineuse périphérique s'abaisse de 16,7 à 10,6 centimètres d'eau en moyenne (sur 191 cas).

3°- Action finale sur l'insuffisance cardiaque. Le résultat immédiat des 480 traitements d'attaque est finalement (Tableaux 11 et 12) :

- excellent ou bon (disparition totale ou subtotale des signes de l'insuffisance cardiaque) 291 fois (61 p. cent des cas) ;
- moyen ou médiocre (régression incomplète ou stabilisation précaire de l'insuffisance cardiaque) 156 fois (32 p.cent des cas) ;
- mauvais (aggravation de l'insuffisance cardiaque et mort) 33 fois (7 p.cent des cas).

IV

EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT

L'activité diurétique utile de la chlorothiazide s'accompagne d'effets secondaires plus ou moins inopportuns.

1°- Azotémie. Pour juger très simplement des effets toxiques éventuels de la chlorothiazide sur le rein cardiaque, l'urée sanguine a été contrôlée 2 fois au moins et jusqu'à 32 fois consécutives au cours de 294 traitements. Ces dosages montrent qu'en moyenne le taux de l'urée sanguine ne varie guère, passant de 0,50 g pour mille avant traitement à 0,55 g pour mille après traitement. En fait l'influence de la chlorothiazide est très variable. Voici ce qu'on observe en ne comptant que les variations au moins égales à 0,20 g pour mille (Tableau 13).

a- Dans 176 cas (59 p.cent) le taux de l'urée ne varie pas sous chlorothiazide. Dans quelques cas on constate simplement que l'urée s'élève de façon modérée et transitoire pendant les 4 ou 5 premiers jours du traitement, puis revient à ses valeurs initiales malgré la poursuite de la chlorothiazide.

b- Dans 38 cas (13 p. cent) le taux de l'urée s'abaisse (maximum 1,10 g pour mille). Une telle éventualité s'observe principalement dans les cardiopathies mitrales ou coronariennes

et au cours des grandes insuffisances cardiaques globales avec oligurie, oedèmes et parfois ascite. En déclenchant une débâcle urinaire, la chlorothiazide réduit l'azotémie imputable au trouble rénal de l'insuffisance cardiaque.

c- Dans 80 cas (27 p.cent) le taux de l'urée s'élève (maximum 1,55 g pour mille). Cette élévation est généralement progressive et discrète : elle ne dépasse 0,50 g pour mille que 12 fois et n'est supérieure à 1 g pour mille qu'une fois. Presque toujours, l'azotémie ainsi induite régresse dès l'arrêt du traitement : une telle évolution caractérise 22 des 24 cas contrôlés 4 à 20 jours après suppression de la chlorothiazide ; deux fois seulement l'azotémie continue à augmenter pendant quelques jours sans compromettre le résultat final qui est bon dans les deux cas. L'azotémie de la chlorothiazide est dans une large mesure indépendante de la dose quotidienne utilisée, de la durée du traitement et du taux initial de l'urée sanguine (Tableaux 14 et 15). Sa fréquence est liée, au contraire, à la nature de la maladie cardiaque (Tableau 16).

L'insuffisance rénale latente ou patente qu'implique toute hypertension artérielle constitue avec élection le substrat de ces azotémies, qui s'observent :

- 26 fois sur 137 cardiopathies valvulaires (19 p.cent des cas)
- 12 fois sur 56 cardiopathies diverses (21 p.cent des cas)

- 8 fois sur 34 cardiopathies ischémiques (24 p.cent des cas)
- 34 fois sur 67 cardiopathies hypertensives (51 p.cent des cas).

De plus, ces azotémies s'observent surtout lorsque la diurèse déclanchée est faible, qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque gauche où la rétention hydrosaline est elle-même discrète (Tableau 17), ou au contraire d'une mauvaise sensibilité au médicament.

2°- Electrolytes plasmatiques. La fuite des électrolytes extracellulaires, du potassium et des bicarbonates, qui soutient l'action diurétique de la chlorothiazide, tend à modifier la composition du sang. Au cours du traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque, chez des sujets recevant un apport supplémentaire de potassium, cette incidence humorale est discrète. Quelques contrôles (Tableau 18) ont montré que les taux plasmatiques s'abaissent :

- de 26,1 à 22,5 mEq/l. pour les bicarbonates (moyenne de 7 cas) ;
- de 96,7 à 91,6 mEq/l. pour le chlore (moyenne de 10 cas) ;
- de 142,1 à 139,8 mEq/l. pour le sodium (moyenne de 13 cas) ;
- de 5,7 à 4,8 mEq/l. pour le potassium (moyenne de 17cas)

La valeur moyenne de la kaliémie pour 46 sujets explorés seulement en fin de cure s'établit en outre à 5,1 mEq/l. (extrêmes 3,6 et 9 mEq/l.).

Dans 5 cas la kaliémie après traitement est inférieure à 4 mEq/l. (comprise entre 3,2 et 3,9 mEq/l.) De tels taux sont généralement asymptomatiques. Une seule fois une asthénie avec impotence musculaire a révélé une hypokaliémie à 3,4mEq/l. chez une femme de 65 ans, atteinte de maladie mitrale, déjà traitée depuis 4 mois par un régime sans sel strict et par 4 g de chlorothiazide hebdomadaires, sans apport de potassium. Il y avait simultanément une hyponatrémie à 124 mEq/l. La prise d'une dose unique de 10 g de chlorure de potassium a restauré la kaliémie à 4,5 mEq/l. et permis la poursuite de la chlorothiazide dans les conditions habituelles.

V

COMPARAISON AVEC LES DIURETIQUES MERCURIELS

Sauf exception, l'injection d'un composé mercuriel n'atteint à son maximum d'efficacité qu'après une préparation de deux jours au moins par le chlorure d'ammonium. Pour évaluer au moins grossièrement l'efficacité relative des diurétiques mercuriels et de la chlorothiazide dans le traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque, on a donc comparé la diurèse déclanchée a) d'un côté par une première injection mercurielle (2 cc de mercupurine intra-veineux ou 2 cc de mercaptonérine sous-cutanée), y inclus les 48 heures de préparation par le chlorure d'ammonium (6 à 9 grammes par jour) et les 24 heures consécutives à l'injection et b) d'un autre côté par les 3 premiers jours d'une cure de chlorothiazide. Cette comparaison a été effectuée chez 122 sujets soumis successivement à ces deux types de traitement, le diurétique mercuriel d'abord dans 52 cas et la chlorothiazide d'abord dans 70 cas. Il en résulte que l'activité de la chlorothiazide ainsi appréciée est :

- égale à celle du mercuriel 27 fois (22 p.cent des cas) ;
- inférieure à celle du mercuriel 30 fois (25 p.cent des cas);
- supérieure à celle du mercuriel 65 fois (53 p.cent des cas)

Les résultats sont identiques quel que soit l'ordre d'administration des deux produits (Tableau 19).

VI

INCIDENCES PRATIQUES DE CES RESULTATS

Au cours du traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque, la chlorothiazide s'avère si efficace et si peu toxique qu'elle concurrence les diurétiques mercuriels.

1°- Efficacité dans l'insuffisance cardiaque. Dès les premiers essais cliniques la chlorothiazide s'est montrée remarquablement active dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque.

- L'action sur les oedèmes périphériques, probablement parce qu'elle est la plus évidente et la plus facile à mesurer, a été d'abord soulignée. En réunissant à la présente série 7 autres statistiques récentes, on compte que la guérison clinique des oedèmes cardiaques est obtenue 456 fois sur 571 soit dans 78 p.cent des cas (Tableau 20). Les cirrhoses cardiaques elles mêmes sont accessibles à l'action de la chlorothiazide, qui contribue à un Bon résultat dans 50 p. cent des cas. L'efficacité de la chlorothiazide a été surtout éprouvée dans les cardiopathies artérielles ou valvulaires. Mais le diurétique agit aussi (17 fois sur 23) dans l'insuffisance ventriculaire droite du coeur pulmonaire chronique et (5 fois sur 8) sur les oedèmes de la péricardite chronique constrictive.

Bien que le rôle de la rétention hydrosaline y soit moins apparent, l'insuffisance ventriculaire gauche (y inclus celle de l'infarctus du myocarde) et le rétrécissement mitral au stade du poumon cardiaque (y inclus l'oedème pulmonaire) sont également justiciables de la chlorothiazide. L'amélioration obtenue s'affirme dans 82 p. cent de ces cas, en effet, par la disparition des étouffements et le soulagement de la dyspnée d'effort.

- Cette efficacité particulière de la chlorothiazide chez les cardiaques a fait rechercher l'existence d'une action cardiaque directe. Au laboratoire, comme l'ont contrôlé FERRERO, LENEGRÉ, SCEBAT, DORET et LOIZEAU (12), la chlorothiazide ne fait preuve d'aucune influence hémodynamique immédiate dans l'insuffisance cardiaque congestive. C'est donc aux conséquences secondaires de l'oligurie qu'il faut attribuer la diminution du débit cardiaque observée par DUSTAN, CUMMING, CORCORAN et PAGE (9) avec ROWE (32). En clinique, la chlorothiazide n'a d'ailleurs aucune action sur la fréquence cardiaque, qui reste inchangée chez 104 cardiaques traités sans digitalisation concomitante. D'autre part, si PINES, SALAZAR et LOPEZ (30) attribuent au diurétique des propriétés antiarythmiques, la plupart au contraire, avec KIRKENDALL (22) pensent que la mobilisation des oedèmes et la perte de potassium suscitées par la chlorothiazide favorisent les extra-

systoles et les autres signes cardiaques de l'intoxication digitalique. Il faut d'ailleurs signaler, dans la présente série trois observations de rétrécissement mitral avec gros coeur traités par la digitaline, dans lesquelles la cure de chlorothiazide a coïncidé avec le passage en tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire. Il ne reste finalement guère d'arguments pour étayer l'hypothèse d'une action cardiaque directe de la chlorothiazide.

- Agissant par son pouvoir diurétique, la chlorothiazide reste généralement active, comme l'a montré KIRKENDALL (22) jusqu'à disparition de la rétention hydrosaline (Tableau 21). Au fur et à mesure que l'essoufflement et les oedèmes régressent, la réponse diurétique diminue et le poids finit par se stabiliser. La plupart du temps, une telle évolution ne traduit pas un affaiblissement dans l'efficacité du diurétique. La raréfaction des urines et la reprise du poids qui font suite à l'arrêt du traitement apportent au contraire la preuve que la chlorothiazide reste active et consolide les résultats du traitement d'attaque en s'opposant à toute nouvelle rétention hydrique.

- Si efficace que soit la chlorothiazide, elle compte néanmoins des échecs. Ces mauvais résultats s'observent presque uniformément dans :

- 5 des 92 cardiopathies hypertensives (5 p.cent des cas) ;
- 6 des 91 cardiopathies diverses (7 p.cent des cas) ;
- 16 des 239 cardiopathies valvulaires (7 p.cent des cas) ;
- 6 des 58 cardiopathies ischémiques (10 p.cent des cas).

Leur fréquence est liée au contraire à la nature et au degré de l'insuffisance cardiaque :

- 6 échecs sur 219 insuffisances globales sans oedème (3 p.cent des cas) ;
- 5 échecs sur 71 insuffisances cardiaques gauches (7 p.cent des cas) ;
- 16 échecs sur 146 insuffisances globales avec oedèmes (11 p.cent des cas) ;
- 6 échecs sur 44 insuffisances globales avec ascite (14 p.cent des cas).

Dans 25 cas l'autopsie apporte d'ailleurs la preuve d'un très gros coeur, pesant en moyenne 662 g (extrêmes 335 et 1200 g).

2°- Toxicité

- Quelques effets secondaires, liés à l'absorption digestive du médicament et à ses propriétés rénales, s'observent chez certains patients mis à la chlorothiazide. Ils n'entravent que rarement la poursuite du traitement (vomissements 5 fois, infection des urines alcalines 6 fois, attaque de

goutte articulaire 2 fois, soit 13 cas sur 480 : 3 p.cent des cas). L'alcalinisation progressive, mais inconstante et de toute manière passagère des urines a pu être suivie pendant 11 jours dans 10 cas par la mesure quotidienne du pH urinaire (Tableau 22).

Aucun incident thromboembolique n'est à regretter dans les suites de la débâcle urinaire engendrée par la chlorothiazide, mais il faut rappeler que 65 p. cent des traitements ont été faits sous la protection des anticoagulants.

- L'azotémie, retrouvée dans 27 p. cent des traitements, s'inscrit par contre comme une complication relativement fréquente. En réduisant encore le filtrat glomérulaire comme l'ont montré, malgré LARAGH et DEMARTINI (24) les travaux concordants de CROSLEY et CULLEN (8), CORCORAN, Mac LEOD, DUSTAN et PAGE (7), ZENISEK et KIRKENDALL (37), et nos propres constatations (Tableau 23), la chlorothiazide accentue en effet l'une des principales tares hémodynamiques du rein cardiaque. Toutefois, cette influence défavorable est discrète. Au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque elle est contrebalancée par les effets de la crise urinaire qui met fin à l'engorgement des parenchymes et tend à restaurer une hémodynamique rénale favorable à l'élimination de l'urée (25). Le comportement de l'azotémie reflète donc cette double influence. Qu'il existe au départ une insuffisance cardiaque sévère avec

oedèmes, oligurie et azotémie, et la chlorothiazide a toutes les chances d'avoir une action favorable en provoquant simultanément une diurèse substantielle et la chute du taux d'urée. Qu'il y ait au contraire une insuffisance rénale latente ou débutante associée à l'insuffisance ventriculaire gauche d'une cardiopathie par hypertension artérielle, et le maigre bénéfice diurétique risque d'être grevé de l'ascension plus ou moins franche de l'azotémie. En pratique, le contrôle de l'azotémie est justifié a) chez les sujets suspects d'insuffisance rénale, b) dans les insuffisances cardiaques rebelles qui impliquent un traitement prolongé et peu "productif" et c) chez les cardiaques ayant avant traitement une urée élevée (supérieure à 0,60 g pour mille). Une urée sanguine élevée ou même très élevée, supérieure à 1 g pour mille, ne contre indique pas en effet l'usage de la chlorothiazide chez les cardiaques. Dans ces cas, comme on l'a proposé avec les diurétiques mercuriels (6) il est logique de tenter un traitement d'épreuve, contrôlé tous les 2 ou 3 jours par la mesure de l'urée sanguine. Ce traitement est interrompu si l'azotémie s'élève, poursuivi au contraire si elle reste stable et à plus forte raison si elle diminue. Une telle manière de faire est d'autant plus légitime que l'utilisation de doses progressives permet une grande souplesse d'exécution (Tableau 24 et 25).

- L'hypokaliémie constitue le seul trouble électrolytique gênant que puisse entraîner la chlorothiazide. Elle est favorisée par les traitements de longue durée, dépassant 12 jours pour LOOMIS (27) et s'accroît lorsque l'élimination du sodium diminue. Elle est généralement asymptomatique et transitoire (19). D'ailleurs, elle peut être corrigée par le chlorure ou le citrate de potassium (24). Au cours du traitement d'attaque de l'insuffisance cardiaque, la grande hypokaliémie est très rare et relève d'erreurs thérapeutiques :

- a) Maintient abusif d'un régime sans sel trop strict,
- b) défaut d'apport systématique de potassium ;
- c) prescription superflue de fortes doses de chlorothiazide après disparition des oedèmes ou d) poursuite obstinée d'un traitement inefficace. Un fléchissement discret de la kaliémie est au contraire très fréquent et les doses de chlorure de potassium indiquées comme palliatives (1 à 2 g par jour) constituent des doses minima ou même insuffisantes (Tableau 26).

3°- Posologie et modes d'administration

A efficacité égale, les effets secondaires inopportuns de la chlorothiazide peuvent être encore minimisés grâce à certaines règles d'administration.

-- Les doses quotidiennes généralement efficaces oscillent entre 1 et 2 grammes. Chez des cardiaques guéris de leurs oedèmes, FORD, MOYER et SPURR(16) ont montré que de telles doses entraînent une excrétion urinaire de sodium comprise entre 40 et 100 milli équivalents par jour. Les doses plus faibles comportent une élimination sodique insuffisante, inférieure à 40 milli équivalents par jour, alors que les doses plus fortes ne déclenchent pas d'élimination sodique plus grande. L'étude des 480 traitements conduits avec des doses allant de 0,5 à 4 g par jour apporte des faits concordants. Elle montre que la diurèse quotidienne moyenne sous chlorothiazide est de 0,9 litre pour une dose de 0,5 g, de 1,7 litre pour une dose de 1 g, de 1,9 litre pour une dose de 1,5g de 2 litres pour une dose de 2 g et de 1,8 litre pour une dose de 3 ou 4 grammes. L'avantage apparent est donc évident à passer de 0,5 à 1 g, faible de 1 à 2 g et nul au-delà de 2 grammes. Du moins ces règles sont-elles valables pour la majorité des cas. En pratique, certains cardiaques rebelles à l'action des doses moyennes sont sensibles au contraire à des doses de 3 ou 4 grammes. Inutiles dans la majorité des cas, ces doses fortes doivent donc être tentées en cas d'échec des doses usuelles (Tableau 27). Comme l'ont soutenu ZENISEK et KIRKENDALL (37), elles sont généralement bien supportées et ne comportent pas, notamment, de risque azotémique accru.

Ainsi, pour dix traitements conduits avec des doses de 3 ou 4 g par jour, les valeurs moyennes de l'azotémie passent de 0,53 à 0,57 pour mille, ce qui ne diffère pas des variations induites pour l'ensemble des 294 traitements contrôlés.

- A la recherche du moindre risque, on a proposé de répartir la dose de chlorothiazide nécessaire pour réduire l'insuffisance cardiaque en cures de 3 ou 4 jours séparées par des intervalles à peu près égaux. Sur 333 traitements d'attaque d'une durée supérieure à 4 jours, une telle méthode a été utilisée 160 fois.

Dans 173 traitements au contraire, la chlorothiazide a été administrée de façon continue pendant 5 à 21 jours. Cette technique s'avère efficace et sûre lorsque sont réunies les circonstances suivantes : a) présence d'oedèmes, b) bonne réponse diurétique et c) apport systématique de potassium. Dans ces conditions, on utilise au mieux les propriétés de la chlorothiazide, l'action progressive écartant l'écueil des déperditions hydriques trop soudaines et trop massives, l'action permanente permettant cependant d'assurer le résultat final dans des délais relativement brefs.

- Quel que soit le mode d'administration choisi, le respect du régime sans sel, l'évacuation préalable des épanchements déjà prônée par WARSHAW (35) et le traitement digita-

lique concomitant (53 p.cent des cas) assurent à la chlorothiazide son maximum d'efficacité. En cas d'échec, d'autres mesures peuvent exciter l'activité diurétique de la chlorothiazide comme l'association à la deltacortisone essayée 26 fois avec 13 succès (Tableau 28) ou l'association aux aminophylines qui, à fortes doses, suscitent une filtration glomérulaire accrue. Au cas d'une cirrhose cardiaque consécutive à une insuffisance mitrale et jusque là rebelle à tous les diurétiques, la perfusion de 1g de théophylline-éthylène-diamine a fait ainsi passer la diurèse par chlorothiazide de 0,5 à 2 litres par jour. En réalité, l'intérêt de ces associations s'efface devant celui des diurétiques mercuriels.

4°- Chlorothiazide et diurétiques mercuriels

- L'activité incontestée des dérivés mercuriels en fait une unité de mesure tentante pour évaluer l'efficacité diurétique de la chlorothiazide. Selon FORD, MOYER et SPURR (16), il y aurait ainsi équivalence entre l'injection intramusculaire de 1 cc de mercaptomérine et l'absorption orale de 1,5 g de chlorothiazide. Pour FABRE et ARNOLD (10) la puissance diurétique de la chlorothiazide représenterait 70 p.cent environ de celle d'une préparation mercurielle administrée par voie parentérale. En fait, si l'on en croit FAIRWEATHER, LEWIS, FORD et CHAPMAN (11) la réponse clinique à la chlorothiazide au cours du traitement de l'insuffi-

sance cardiaque s'avère au moins égale à celle des mercuriels. Pour BAYLISS, MARRACK, PIRKIS, REES et ZILVA (2), comme pour LARAGH et DEMARTINI (24), la chlorothiazide serait même souvent efficace chez les cardiaques réfractaires aux mercuriels.

- En réalité, la chlorothiazide et les diurétiques mercuriels donnent dans l'insuffisance cardiaque, des résultats d'ensemble à peu près identiques (Tableau 29). Mais il est important d'observer que la sensibilité aux deux groupes de diurétiques varie suivant les sujets et suivant les moments. Parfois la chlorothiazide semble plus active que les composés mercuriels (53 p. cent des cas sur 122 essais personnels) (Tableau 30). D'autres fois au contraire l'injection musculaire est efficace alors que la chlorothiazide a échoué (22 p. cent des cas sur 122 essais). En pratique, il y a donc intérêt dans les cas rebelles à faire l'essai successif des deux groupes de diurétiques et éventuellement à les associer:

a) Soit en alternant plus ou moins régulièrement, à activité égale, les cures de chlorothiazide et les injections mercurielles classiques, préparées par le chlorure d'ammonium (Tableau 31).

b) Soit en donnant la chlorothiazide dans les 2 ou 3 jours qui suivent chaque injection mercurielle de manière à réduire la phase d'oligurie relative qui autrement leur fait suite (Tableau 32).

c) Soit en répartissant une ou plusieurs injections mercurielles au cours d'un traitement continu par la chlorothiazide. Dans ces conditions toutefois, la diurèse mercurielle nous a paru généralement inférieure à celle obtenue après une préparation par le chlorure d'ammonium.

C O N C L U S I O N S

I- L'action de la chlorothiazide, administrée durant 1 à 29 jours, à des doses allant de 0,5 à 4 g par jour et atteignant en moyenne 1,5 g, est éprouvée au cours de 480 traitements d'attaque d'une insuffisance cardiaque gauche (71 cas), globale discrète (219 cas), avec oedèmes (146 cas) ou avec ascite (44 cas). La plus forte diurèse est obtenue le premier jour du traitement dans 43 p.100 des cas et va de 0,5 à 6 l. par jour (1,91 en moyenne). La chute de poids moyenne obtenue en fin de cure va de 1,7 kg pour les insuffisances cardiaques gauches, à 5 - 6 kg pour les insuffisances cardiaques globales avec ascite. Le résultat final sur l'insuffisance cardiaque est bon dans 61 p.100 des cas, moyen dans 32 p.100 des cas et mauvais dans 7 p.100 des cas.

II- Au cours de ce traitement, l'azotémie s'élève de façon progressive, généralement discrète et régressive dans 27 p.100 des cas, surtout s'il s'agit d'une cardiopathie avec hypertension artérielle. L'hypokaliémie franche est exceptionnelle chez les sujets oedémateux recevant un apport quotidien de 2 g au moins de chlorure de potassium.

III- Comparée à celle des diurétiques mercuriels usuels, l'efficacité clinique de la chlorothiazide paraît équivalente dans 22 p.100 des cas, inférieure dans 25 p.100 des cas et supérieure dans 53 p.100 des cas.

IV- Ces différentes propriétés désignent la chlorothiazide comme un diurétique de choix dans le traitement d'attaque des différentes variétés de l'insuffisance cardiaque.

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU : LE PRESIDENT

J. LENEGRE

VU : LE RECTEUR

SARRAILH

TABLEAU 1

REPARTITION DES 419 MALADES SELON L'AGE

1 à 9 ans	-	4 cas	(0,95 %)
10 à 19 "	-	9 "	(2,14 %)
20 à 29 "	-	21 "	(5,01 %)
30 à 39 "	-	46 "	(10,97 %)
40 à 49 "	-	84 "	(20,04 %)
50 à 59 "	-	128 "	(30,54 %)
60 à 69 "	-	86 "	(20,52 %)
70 à 79 "	-	38 "	(9,06 %)
80 à 89 "	-	3 "	(0,71 %)

TABLEAU 2

REPARTITION DES DOSES QUOTIDIENNES DE CHLOROTHIAZIDE
AU COURS DE 480 TRAITEMENTS

0,5 gramme	-	5 cas	(1 %)
1,0 "	-	59 "	(12 %)
1,5 "	-	208 "	(43 %)
2,0 "	-	197 "	(41 %)
3,0 "	-	10 "	(10 %)
4,0 "	-	1 "	(1 %)

TABLEAU 3

DUREE D'ADMINISTRATION DE LA CHLOROTHIAZIDE DANS 480 TRAITEMENTS

1 jour	-	1 cas	14 jours	-	11 cas
2 "	-	5 "	15 "	-	7 "
3 "	-	34 "	16 "	-	12 "
4 "	-	107 "	17 "	-	6 "
5 "	-	64 "	18 "	-	5 "
6 "	-	45 "	19 "	-	3 "
7 "	-	32 "	20 "	-	3 "
8 "	-	45 "	21 "	-	1 "
9 "	-	25 "	22 "	-	3 "
10 "	-	24 "	25 "	-	1 "
11 "	-	13 "	28 "	-	4 "
12 "	-	16 "	29 "	-	1 "
13 "	-	12 "			

TABLERAU 4

REPARTITION DES DOSES TOTALES DE CHLOROTHIAZIDE

AU COURS DE 480 TRAITEMENTS

1 à 5 grammes	-	54 cas	(11,25 %)
6 à 10 "	-	237 "	(49,3 %)
11 à 15 "	-	59 "	(12,2 %)
16 à 20 "	-	58 "	(12,08 %)
21 à 25 "	-	28 "	(5,8 %)
26 à 30 "	-	23 "	(4,7 %)
31 à 35 "	-	13 "	(2,7 %)
36 à 40 "	-	5 "	(1,04 %)
Plus de 40 grammes		3 "	(0,6 %)

TABLEAU 5

REPARTITION DES CURES DE CHLOROTHIAZIDE DANS 480 TRAITEMENTS

1	cure	-	320 cas	(66,67 %)
2	"	-	111 "	(23,12 %)
3	"	-	34 "	(7,08 %)
4	"	-	10 "	(2,08 %)
5	"	-	4 "	(0,83 %)
6	"	-	1 "	(0,21 %)

TABLEAU 6

REPARTITION DES DOSES QUOTIDIENNES DE CHLORURE DE POTASSIUM
ASSOCIEES A LA CHLOROTHIAZINE DANS 442 TRAITEMENTS

0,5 grammes	-	9 cas	(1,8 % des 480 traitements)			
1,0	"	- 320	"	(66,6 %	"	)
1,5	"	- 40	"	(8,3 %	"	)
2,0	"	- 56	"	(11,6 %	"	)
3,0	"	- 11	"	(2,2 %	"	)
4,0	"	- 6	"	(1,2 %	"	)
5,0	"	- 1	"	(0,2 %	"	)
6,0	"	- 1	"	(0,2 %	"	)
10,0	"	- 1	"	(0,2 %	"	)

TABLEAU 7

REPARTITION DES DIURESES MAXIMA QUOTIDIENNES AU COURS DE 469

TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE

moins de 0,5 litre :	1 cas	(0,2 %)
0,5 à 0,9 " :	34 "	(7,2 %)
1,0 à 1,4 " :	95 "	(20 %)
1,5 à 1,9 " :	126 "	(26 %)
2,0 à 2,4 " :	108 "	(23 %)
2,5 à 2,9 " :	58 "	(12,3 %)
3,0 à 3,4 " :	31 "	(6,6 %)
3,5 à 3,9 " :	5 "	(1,06 %)
4,0 à 4,4 " :	5 "	(1,06 %)
4,5 à 4,9 " :	4 "	(0,8 %)
5,0 à 5,4 " :	1 "	(0,2 %)
5,5 à 5,9 " :	0	
6,0 à 6,4 " :	1 "	(0,2 %)

TABLEAU 8

VARIATION. DE LA DIURESE SOUS CHLOROTHIAZIDE PAR RAPPORT A LA
DIURESE AVANT TRAITEMENT. EVALUEE SUR 343 OBSERVATIONS

(gain moyen de diurèse s'élevant à 639 cc/jour)

Diurèse réduite de	300 cc/jour	-	1 cas
"	"	"	200 cc/jour - 2 "
"	"	"	100 cc/jour - 5 "
Diurèse inchangée		-	11 cas
Diurèse augmentée de	100 cc/jour	-	17 "
"	"	"	200 cc/ " - 23 "
"	"	"	300 cc/ " - 34 "
"	"	"	400 cc/ " - 28 "
"	"	"	500 cc/ " - 49 "
"	"	"	600 cc/ " - 23 "
"	"	"	700 cc/ " - 31 "
"	"	"	800 cc/ " - 27 "
"	"	"	900 cc/ " - 17 "
"	"	"	1000 cc/ " - 20 "
"	"	"	1100 cc/ " - 13 "
"	"	"	1200 cc/ " - 12 "
"	"	"	1300 cc/ " - 12 "
"	"	"	1400 cc/ " - 6 "
"	"	"	1500 cc/ " - 2 "
"	"	"	1600 cc/ " - 4 "
"	"	"	2000 cc/ " - 3 "
"	"	"	2100 cc/ " - 2 "
"	"	"	2200 cc/ " - 1 "

TABLEAU 9

REPARTITION DU MAXIMUM D'ACTION DIURETIQUE SELON LE JOUR DU
TRAITEMENT AU COURS DE 454 CURES PAR LA CHLOROTHIAZIDE

1er jour de traitement	:	236 cas	(52 %)
2ème " " "	:	164 "	(36 %)
3ème " " "	:	81 "	(18 %)
4ème " " "	:	38 "	(8 %)
5ème " " "	:	19 "	(4 %)
6ème " " "	:	5 "	(1 %)
7ème " " "	:	5 "	(1 %)
8ème " " "	:	3 "	(0,5 %)
9ème " " "	:	1 "	(0,2 %)
13ème " " "	:	1 "	(0,2 %)
14ème " " "	:	1 "	(0,2 %)

TABLEAU 10

VARIATION DU POIDS OBSERVEES APRES 398 TRAITEMENTS PAR
LA CHLOROTHIAZIDE

Augmentation de 1 à 3 kg	-	6 cas	(2 %)
Poids stationnaire	-	42 cas	(10 %)
Diminution de 1 kg	-	62 "	(15 %)
" " 2 kg	-	87 "	(21 %)
" " 3 kg	-	62 "	(15 %)
" " 4 kg	-	37 "	(9 %)
" " 5 kg	-	30 "	(7 %)
" " 6 kg	-	16 "	(4 %)
" " 7 kg	-	22 "	(5 %)
" " 8 kg	-	7 "	(1 %)
" " 9 kg	-	5 "	(1 %)
" " 10 kg	-	7 "	(1 %)
" " 11 kg	-	2 "	(0,5 %)
" " 12 kg	-	4 "	(1 %)
" " 13 kg	-	4 "	(1 %)
" " 14 kg	-	2 "	(0,5 %)
" " 18 kg	-	1 "	(0,2 %)
" " 20 kg	-	1 "	(0,2 %)
" " 28 kg	-	1 "	(0,2 %)

TABLEAU 11

RESULTATS DE 480 TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE SELON

L'ETIOLOGIE DE LA CARDIOPATHIE

Nature de la cardiopathie	Résultats obtenus				
	Excellent	Bons	Moyens	Médiocres	Mauvais
Valvulaire (239 cas)	20 (8 %)	119 (50 %)	56 (23%)	28 (12 %)	16 (7%)
Hypertensive (92 cas)	14 (15 %)	50 (54 %)	8 (9 %)	15 (16 %)	5 (5%)
Coronarienne (58 cas)	7 (12 %)	25 (43 %)	15 (26%)	5 (9 %)	6 (10%)
Diverse (91 cas)	13 (14 %)	43 (47 %)	17 (18 %)	12 (13 %)	6 (7%)

TABLEAU 12

RESULTATS DE 480 TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE

SELON LE DEGRE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Degré de l'insuffisance cardiaque	Résultats obtenus				
	Excellents	Bons	Moyens	Médiocres	Nuls
Ins.Ventr. Gauche (71 cas)	5 (7 %)	36 (51 %)	17 (24%)	8 (11%)	5 (7%)
Ins.Card. globale (219 cas)	16 (7 %)	123 (56%)	47 (21%)	27 (12%)	6 (3%)
Ins.Card. globale avec oedèmes (146 cas)	30 (20 %)	59 (40%)	20 (14%)	21 (14%)	16 (11%)
Ins.Card. globale avec ascite (44 cas)	3 (7 %)	19 (43%)	12 (27%)	4 (9%)	6 (14%)

TABLEAU 13

VARIATION DE L'AZOTEMIE APRES 294 TRAITEMENTS PAR
LA CHLOROTHIAZIDE

min. supér. à 1 g - 1 cas	Augment. de 0,10 à 0,15 g - 46 cas
" de 0,70 à 0,75 g - 1 cas	" de 0,20 à 0,25 g - 41 "
" de 0,60 à 0,65 g - 1 cas	" de 0,30 à 0,35 g - 15 "
" de 0,50 à 0,55 g - 4 cas	" de 0,40 à 0,45 g - 12 "
" de 0,40 à 0,45 g - 4 cas	" de 0,50 à 0,55 g - 2 "
" de 0,30 à 0,35 g - 13 cas	" de 0,60 à 0,65 g - 4 "
" de 0,20 à 0,25 g - 14 cas	" de 0,80 à 0,85 g - 1 "
" de 0,10 à 0,15 g - 48 cas	" de 0,90 à 0,95 g - 4 "
variation inférieure à 0,10 g - 82 cas	" supér. à 1 g - 1 "

TABEAU 14

VARIATION DE L'AZOTEMIE EN FONCTION DE SON TAUX INITIAL DANS

294 TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE

TAUX INITIAL DE L'UREE	Moyenne des taux d'urée	
	Avant Chlorothiazide	Après Chlorothiazide
Inférieur à 0,25 o/oo (32 cas)	0,225	0,404
De 0,26 à 0,50 o/oo (154 cas)	0,401	0,499
De 0,51 à 0,75 o/oo (76 ")	0,624	0,605
De 0,76 à 1,00 o/oo (21 ")	0,850	0,771
Supérieur à 1,00 o/oo (11 ")	1,250	0,986
Total..... (294 cas)	0,503	0,555

TABLEAU 15

VARIATION DE L'AZOTEMIE APRES CHLOROTHIAZIDE DANS 11 OBSERVATIONS
COMPORTANT INITIALEMENT UNE AZOTEMIE DE PLUS D'1 g o/oo

N°	CARDIOPATHIE	Azotémie g o/oo			Résultat du Traitem.
		Avant	Après	Variation	
38	Infarctus (I.C.G. ++)	1,05	0,35	Diminuée	Mauvais
455	Mitrale (I.C.G. +)	1,50	0,40	Diminuée	Bon
12	Infarctus (I.C.G. ++)	1,30	0,65	Diminuée	Bon
329	Hypertensive (I.C.G.++)	1,15	0,70	Diminuée	Médiocre
473	Mitrale (I.C.G. ++)	1,75	0,75	Diminuée	Excellent
343	Mitrale (I.C.G. +++)	1,10	0,80	Diminuée	Moyen
294	Myxome (I.V.D. +++)	1,15	1,05	Inchangée	Mauvais
253	Mitrale (I.C.G. +++)	1,20	1,35	Inchangée	Mauvais
466	Aortique (I.C.G. +)	1,15	1,35	Augmentée	Mauvais
3	Hypertensive (I.C.G. +)	1,05	1,65	Augmentée	Médiocre
I44	Aortique (I.C.G.++)	1,35	1,80	Augmentée	Mauvais

TABLEAU 16

VARIATION DE L'AZOTEMIE SELON LA NATURE DE LA CARDIOPATHIE
DANS 294 TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE

<u>NATURE DE LA CARDIOPATHIE</u>	Moyenne des taux d'Urée.	
	Avant Chlorothiazide	Après Chlorothiazide
Coronarienne (34 cas)	0,550	0,549
Valvulaire (137 cas)	0,480	0,490
Diverse (56 cas)	0,481	0,541
Hypertensive (67 cas)	0,547	0,710
Total..... (294 cas)	0,503	0,555

TABLEAU 17

VARIATION. DE L'AZOTEMIE SELON LE DEGRE DE L'INSUFFISANCE
CARDIAQUE DANS 294 TRAITEMENTS PAR LA CHLOROTHIAZIDE

Degré de l'insuffisance cardiaque	Moyenne des Taux d'Urée	
	Avant Chlorothiazide	Après Chlorothiazide
Insuffisance ventriculaire gauche. (39 cas)	0,528	0,733
Insuffisance cardiaque globale. (123 cas)	0,475	0,494
Insuffisance cardiaque globale avec oedèmes. (101 cas)	0,528	0,571
Insuffisance cardiaque globale avec ascite. (31 cas)	0,532	0,542
Total... (294 cas)	0,503	0,555

TABLEAU 18

VARIATION DES ELECTROLYTES DU SANG SOUS L'INFLUENCE DE LA
CHLOROTHIAZIDE

N° Obs.		<u>Cl</u>		<u>Na</u>		<u>K</u>	
		Avant Tt	Après Tt	<	>	<	>
65						7,6	4,1
32				140	133	6,0	4,3
11				128	158	4,0	3,9
290				179	138	6,1	4,1
18		116	109	140	156	5,4	4,5
140		104	99	145	138	5,1	6,0
177		81	70	128	121	4,9	4,6
299		70	70	123	128	5,7	4,0
343						5,1	5,1
471a						5,8	4,1
57		103	96	131	135	6,9	5,6
400		102	95	148	141	6,6	6,4
408		103	90	141	142	5,7	5,5
50		100	99	154	150	5,8	4,8
421		85	87	140	143	4,8	4,2
422		103	101	143	134	6,2	6,0
471b						5,1	5,1
	Moyennes	96,7	91,6	142,1	139,8	5,7	4,8

TABLEAU 19

COMPARAISON DE L'ACTIVITE DIURETIQUE D'UNE INJECTION MERCURIELLE
(mercupurine ou mercaptomérine) AVEC CELLE DE LA CHLORO-
THIAZIDE (efficacité jugée sur 3 jours de traitement)

Activité de la Chlorothiazide	Mercuriel d'abord (52 cas)	Chlorothiazide d'abord (70 cas)	Total des observations (122 cas)
Supérieure	28 (54 %)	37 (53 %)	65 (53 %)
Egale	12 (23 %)	15 (21 %)	27 (22 %)
Inférieure	12 (23 %)	18 (26 %)	30 (25 %)

TABLEAU 20

ACTION DE LA CHLOROTHIAZIDE SUR LES OEDEMES CARDIAQUES

(Huit statistiques récentes)

<u>Auteurs</u>	<u>Essais</u>	<u>Succès</u>	<u>Pourcentage</u>
FISHMAN (13)	87	76	87 p. cent
LOOMIS (27)	6	5	83 p. cent
BAYLISS (2)	11	9	82 p. cent
Série personnelle	409	329	80 p. cent
WARSHAW (35)	17	13	76 p. cent
SCHREINER (33)	4	3	75 p. cent
GOODKIND (19)	10	7	70 p. cent
BAYLISS (3)	27	14	52 p. cent
Total des cas...	571	456	78 p. cent

TABLEAU 21

EXEMPLE D'ACTION DE LA CHLOROTHIAZIDE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Dose de Chlorot.	Diurèse	Poids	Cl sang	Na sang	K sang	Urée sang	R.A.
2 gr	1 1.700	71kg 500	116mEq o/oo	140 mEq o/oo	5,4mEq o/oo	0,35g o/oo	70 vol.
2 gr	2 1.600	66 kg					
2 gr	3 1.	62 kg					
2 gr	3 1.200	59 kg500					
2 gr	2 1.600	58 kg					
2 gr	2 1.200	55 kg					
2 gr	1 1.800	55 kg					
2 gr	2 1.200	53 kg600					
2 gr	1 1.700	53 kg					
2 gr	1 1.400	-					
2 gr	1 1.300						
2 gr	1 1.300	52 kg800					
2 gr	1 1.100	52 kg600					
0 gr	1 1.300	52 kg500	109mEq o/oo	140mEq o/oo	4,5mEq o/oo	0,35g o/oo	52 vol.
0 gr	1 1.300	53 kg600					
0 gr	1 1.100	53 kg600					
0 gr	0 1.800	54 kg500					
0 gr	1 1.200	54 kg					
0 gr	1 1.200	53 kg500					

Stéphanie KNA... 46 ans, maladie mitrale, fibrillation auriculaire, embolies pulmonaires, insuffisance cardiaque globale avec pleurésie et oedèmes des membres inférieurs. Effet de l'administration continue de 2 g de chlorothiazide pendant quatorze jours. Remarquer : 1°- L'évacuation préalable de la plèvre droite. 2°- L'action diurétique progressive maxima au quatrième jour, puis lentement régressive. 3°- La chute concomitante du poids de 72 à 52 kg. 4°- Les modifications humorales discrètes ou nulles. 5°- La stabilisation du poids en fin de cure et sa réascension (coincisant avec la réduction de la diurèse) après arrêt du traitement. Ultérieurement, une nouvelle cure de quatre jours ramène le poids à 52 kg.

TABLEAU 22

VARIATION DU pH URINAIRE AU COURS DES 11 PREMIERS JOURS D'UN
TRAITEMENT PAR LA CHLOROTHIAZIDE (10 observations de
cardiaques)

Obs.	Avant Tt	Jours du Traitement										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	5,1	5,1	5,2	5,0	5,2	5,5	5,5	5,5	6,0	5,8	5,5	3,8
VEI.	9,0	8,8	8,8	7,0	5,8	8,0	4,0	7,8	7,2	8,8	8,2	8,8
RE.	5,2	5,4	5,4	5,1	5,1	5,3	6,2	6,2	6,1	6,1	5,7	5,0
AR.	5,8	6,8	6,7	7,2	7,7	7,2	7,0	7,0	7,0	7,1	7,1	7,1
AV.	5,8	6,9	8,6	7,4	7,7	7,5	7,2	7,3	7,4	6,5	6,3	6,0
LI.	5,8	5,2	5,2	5,2	4,8	5,2	5,5	5,4	5,7	6,4	5,7	5,8
LI. 2)	6,5	5,7	7,2	8,2	8,2	7,3	7,5	8,3	7,7	8,5	8,6	8,6
	6,3	5,7	7,0	6,0	6,0	5,8	5,7	6,3	6,5	5,7	5,6	5,5
RO.	6,5	7,2	6,5	6,4	5,7	5,8	5,7	5,5	5,5	5,7	5,7	5,5
AG.	5,3	8,3	5,5	6,3	5,5	5,5	5,8	7,8	4,4	5,0	5,1	6,0
Moy.	6,13	6,51	6,61	6,38	6,17	6,31	6,01	6,71	6,35	6,56	6,35	6,21

TABLEAU 23

VARIATION DE L'HEMODYNAMIQUE RENALE ET DES ELIMINATIONS URINAIRES
D'ELECTROLYTES SOUS L'INFLUENCE DE L'INJECTION INTRA-VEINEUSE LENTE
DE 500 mg DE CHLOROTHIAZIDE

Proto- cole	Flux plasm. rénal cc/min.	Filtr. glomér. en cc/min.	Frac- tion le Filtration	K Urin.en mEq/min.	Na urin.en mEq/min.	Eau en cc/min.	Cl urin. en mEq/min.
Contrôle	292	77	0,29	0,06	0,40	3,6	0,35
	323	90	0,27	0,06	0,41	4,9	0,38
	286	89	0,31	0,05	0,42	5,3	0,30
Injection I.V 500 mg de Chlorothiazide	292	74	0,25	0,08	1,15	9,5	0,71
	313	68	0,21	0,08	0,76	7,5	0,59
	309	73	0,23	0,07	0,87	8,2	0,63
	302	74	0,24	0,08	0,96	8,5	0,58
	301	73	0,24	0,06	0,81	8,1	0,53

Jours	Doses d Chloro- thiazid	Urée du sang. o/oo	Ponctio pleural	Diurèse	Poids	Jours	Doses d Chloro- thiazid	Urée sang. o/oo	Ponctio pleural	Diurèse	Poids	Jours	Doses d Chloro- thiazid	Urée sang. o/oo	Ponctio pleural	Diurèse	Poids	Jours	Doses d Chloro- thiazid	Urée sang. o/oo	Ponctio pleural	Diurèse	Poids	Jours
1		1,65g	+	0	1.600	38		1,65g	+	0	1.500	75		0,75	+	0	1.400					0	1.400	
2		1,80g	+	0	1.400	39		1,80g		0	1.500	76				0	1.600					0	1.600	
3				0	1.700	40				0	1.800	77				0	1.500					0	1.500	
4		0,80g		1	1.700	41				0	1.600	78				0	1.700					0	1.700	
5	1			0	1.500	42	1,5g			0	1.600	79	1,5g	1,65	+	0	1.300	48kg		1,5g		0	1.300	
6	1			0	1.300	43	1,5g		+	0	1.400	80	1,5g			0	1.200			1,5g		0	1.200	
7	1	0,70	+	0	1.300	44	1,5g			0	1.400	81	1,5g			0	1.100			1,5g		0	1.100	
8	1	0,65g		0	1.200	45				0	1.600	82				0	1.200					0	1.200	
9		0,95g		0	1.400	46				0	1.400	83		1,70	+	0	1.400					0	1.400	
10				0	1.300	47				0	1.500	84				0	1.700					0	1.700	
11	1,5g			0	1.300	48				0	1.700	85				0	1.700					0	1.700	
12	1,5g	0,95g	+	0	1.300	49				0	1.700	86				0	1.600					0	1.600	
13	1,5g	1,1g		0	1.600	50			+	0	1.600	87				0	1.300					0	1.300	
14	1,5g		+	1	1.100	51		1,40g		1	1.100	88				0	1.400					0	1.400	
15		0,80g		0	1.400	52				0	"600	89				0	1.300					0	1.300	
16				0	1.300	53			+	0	"700	90				0	1.300					0	1.300	
17				0	1.200	54				0	"400	91		1,25g		0	1.200	47kg				0	1.200	
18				1	1.200	55				0	"700	92				0	1.300					0	1.300	
19		0,90g		0	1.700	56				0	"800	93		1,35g		0	1.500					0	1.500	
20				0	1.400	57				0	"300	94				0	1.250					0	1.250	
21			+	0	1.300	58			+	0	"100	95				0	1.800					0	1.800	
22		1,15g		0	1.300	59				0	"100	96				0	1.800					0	1.800	
23				0	1.400	60			+	0	"200	97				0	1.800					0	1.800	
24				0	1.700	61				0	"300	98				0	1.600					0	1.600	
25				0	1.600	62			+	0	"700	99				0	1.500					0	1.500	
26				0	1.600	63				0	"700	100				0	1.400					0	1.400	
27		1,30g	+	0	1.100	64				0	"800	101				0	1.300					0	1.300	
28				0	1.100	65				0	"600	102				0	1.200					0	1.200	
29				0	1.100	66			+	0	"300	103		1,30g	+	0	1.200					0	1.200	

TABLEAU 25

INFLUENCE DE LA REPOSE DIURETIQUE SUR L'AZOTEMIE APRES TRAITEMENT
PAR CHLOROTHIAZIDE

Jours du Traitement	Doses de Chlorothiazide	Diurèse	Azotémie
1	2 g /j.	0 1.800	1 g 30 o/oo
2	2 g /j.	1 1.100	
3	2 g /j.	0 1.700	
4	2 g /j.	0 1.900	
5	2 g /j.	1 1.200	1 g 20 o/oo
6		0 1.700	
7	2 g /l.	0 1.800	
8	2 g /l.	0 1.700	1 g 20 o/oo
9	2 g /l.	1 1.	
10	2 g /l.	1 1.100	
11	2 g /l.	1 1.900	1 g 10 o/oo
12	2 g /l.	1 1.900	
13	2 g /l.	1 1.300	0 g 65 o/oo
14		0 1.900	
15		1 1.200	0 g 50 o/oo

CHAN.. Gabriel, 53 ans, bronchopneumopathie chronique, infarctus myocardique latéral ; insuffisance cardiaque globale. Remarquer que l'azotémie reste élevée et stable aux environs de 1,20 g o/oo au cours de la première cure de chlorothiazide qui s'avère inefficace sur la diurèse. Au cours d'une seconde cure suivie d'un effet diurétique, l'azotémie s'abaisse de 1,20 à 0,5 g o/oo.

TABLEAU 26

EXEMPLE D'HYPOKALIEMIE INDUITE PAR LA CHLOROTHIAZIDEREGRESSION APRES INGESTION DE CHLORURE DE POTASSIUM

Jours de Trait.	Doses de Chlorot.	Doses de K Cl	Natrémie	Kaliémie	Diurèse	Poids
1			128 mEq o/oo	4,4 mEq o/oo	0 l.600	51 kg
2					0 l.900	
3					0 l.800	
4	1,5 g /j.	1 g/j.	126 mEq o/oo	3,6 mEq o/oo	0 l.800	
5	1,5 g /j.	1 g/j.			1 l.400	52 kg
6	1,5 g /j.				0 l.900	51 kg
7	1,5 g /j.	10g/j.	119 mEq o/oo	3,4 mEq o/oo	1 l.	
8					1 l.300	50 kg
9					0 l.500	
10			132 mEq o/oo	4,4 mEq o/oo	0 l.700	
11	1,5 g /j.	3 g/j.			0 l.800	51 kg
12	1,5 g /j.	3 g/j.			0 l.600	
13	1,5 g /j.	3 g/j.			0 l.600	
14	1 g /j.	3 g/j.	128 mEq o/oo	4,6 mEq o/oo	0 l.700	
15	1 g /j.	3 g/j.			0 l.500	
16		3 g/j.			0 l.600	
17		4 g/j.	130 mEq o/oo	4 mEq o/oo	0 l.800	
18		4 g/j.			0 l.500	
19		4 g/j.			0 l.800	
20		4 g/j.			0 l.900	
21		4 g/j.			1 l.200	51 kg
22		4 g/j.			1 l.	
23	1 g /j.	2 g/j.			0 l.900	51 kg
24	1 g /j.	2 g/j.			1 l.200	
25	1 g /j.	2 g/j.		3,9 mEq o/oo	0 l.900	51 kg
26		4 g/j.			1 l.	
27		4 g/j.			0 l.800	
28		4 g/j.			1 l.100	
29		4 g/j.			0 l.900	
30		4 g/j.			0 l.800	51 kg
31		4 g/j.		4,6 mEq o/oo	0 l.900	
32		4 g/j.			1 l.	
33		4 g/j.			0 l.900	50 kg

COS.. Bert e, 65 ans. Maladie mitrale. Insuffisance cardiaque globale. Remarquer : 1°- L'hyponatrémie concomitante. 2°-La réponse immédiate de la kaliémie à l'ingestion de 10 g de chlorure de potassium. 3°- Le maintien d'un taux normal de potassium plasmatique en dépit de la pointe de la chlorothiazide grâce à l'administration simultanée de chlorure de potassium.

TABLEAU 27 - INFLUENCE OCCASIONNELLE DES DOSES DE CHLOROTHIAZIDE SUR LA REPONSE DIURETIQUE.

Jours du Trait.	Doses de Chlorothiazide	Azotémie	Diurèse	Poids
1		0,80 g o/oo		70 kg
2	2 g /j.		1 l.	
3	2 g /j.		2 l.	
4	2 g /j.	0,40 g o/oo	2 l.200	
5	2 g /j.		2 l.100	
6			2 l.	
7			1 l.200	65 kg
8	2 g /j.		1 l.200	
9	2 g /j.		1 l.300	
10	2 g /j.		1 l.800	
11	2 g /j.		2 l.500	
12			1 l.200	64 kg
13			1 l.	
14			0 l.800	
15			1 l.	
16			1 l.	
17			1 l.500	
18			1 l.400	66 kg
19	1,5g /j.		1 l.300	
20	1,5g /j.		1 l.500	
21	1,5g /j.	0,45 g o/oo	1 l.300	
22	1,5g /j.		1 l.500	
23		0,40 g o/oo	1 l.200	
24			1 l.200	
25			1 l.	
26			0 l.700	
27			0 l.800	
28			1 l.	
29			0 l.800	66 kg
30			0 l.900	
31			1 l.100	
32			1 l.300	
33	2 g /j.		1 l.700	
34	2 g /j.		2 l.	
35	2 g /j.	0,40 g o/oo	1 l.900	
36	2 g /j.		1 l.500	
37			1 l.	
38			1 l.	65 kg
39			1 l.	

. Roger. 46 ans. Maladie mitro-aortique ; tachyarythmie complète fibrillation auriculaire ; insuffisance cardiaque globale avec insuffisance tricuspидienne fonctionnelle. Deux cures de chlorothiazide par j.) assurent une diurèse quotidienne de 2 à 2,5 litres. Il en résulte une perte de poids de 6 kg. Une 3ème cure (1g p.j.) n'élève pas la diurèse quotidienne au-dessus de 1,5 l. et n'empêche pas une reprise de poids de 2 kg. Une 4ème cure (à nouveau 2 g p.j.) fait encore passer la diurèse quotidienne à 2 l. Noter la régression de l'azotémie initiale.

TABLEAU 28

INFLUENCE OCCASIONNELLE DE LA DELTA-CORTISONE SUR L'ACTIVITE
DIURETIQUE DE LA CHLOROTHIAZIDE

Jours du Trait.	Doses de Chlorothiazide	Delta Cortisone	Diurèse	Poids	Azotémie
1				50 kg	0,45 g o/oo
2	1,5g/j.				
3	1,5g/j.		0 1.400		0,35 g o/oo
4	1,5g/j.		1 1.100	45 kg	
5	1,5g/j.		1 1.200		
6			1 1.	44 kg	
7		20mg /j.	0 1.800		
8		20mg /j.	0 1.700		
9		20mg /j.	1 1.		
10		20mg /j.	0 1.900		
11	1,5g/j.	20 mg /j.	0 1.600		
12	1,5g/j.	20mg /j.	1 1.800		
13	1,5g/j.	20mg /j.	2 1.100		
14	1,5g/j.	20mg /j.	1 1.800	42 kg	
15		20mg /j.	1 1.800		
16		20mg /j.	1 1.100		
17		20mg /j.	0 1.900		
18		20mg /j.	0 1.900		0,65 g o/oo
19		20mg /j.	0 1.400		
20	1,5g/j.	20mg /j.	0 1.600	43 kg	
21	1,5g/j.	20mg /j.	0 1.700		
22	1,5g/j.	20mg /j.			
23	1,5g/j.	20mg /j.	2 1.	40 kg	
24	1,5g/j.	20mg /j.	2 1.700		0,50 g o/oo
25		20mg /j.	1 1.600	39 kg	
26		20mg /j.	1 1.900		
27		20mg /j.	1 1.100		

CHAR.. Olga, 34 ans.

Maladie mitrale ; fibrillation auriculaire ; insuffisance cardiaque globale avec insuffisance tricuspидienne et cirrhose cardiaque. Une première cure de chlorothiazide (1,5 g par jour) n'élève que discrètement la diurèse (moins de 1,5 litre par jour); les 6 kg perdus sont presque totalement à l'actif de deux ponctions d'ascite. Ultérieurement, sous deltacortisone (20 mg par jour), deux nouvelles cures de chlorothiazide aux mêmes doses entraînent une réponse diurétique oscillant entre 2 et 3 litres. Il en résulte une chute de poids de 5 kg. Noter qu'entre les deux dernières cures de chlorothiazide, la delta-cortisone seule ne maintient qu'une faible diurèse et n'empêche pas une reprise de poids de 1 kg. Pas d'influence notable sur l'azotémie.

TABLERAU 29

Comparaifon des résultats obtenus dans l'insuffifance cardiaque par :
 1) les diurétiques mercuriels (466 cas dont 417 digitalisations associées analysés par LÉNEGRE, MAURICE, COBLENTZ et LIMA (26) et 2) la chlorothiazide (480 cas dont 252 digitalisations associées analysés dans la présente étude). Les deux statistiques ont été dressées dans le même service de cardiologie.

<u>Traitement</u>	Résultats sur l'insuffifance cardiaque				
	Excellents	Bons	Moyens	Mals	Mauvais
Diurétiques mercuriels (466 cas)	45 (9,6 %)	237 (50,8 %)	91 (19,5 %)	14 (3 %)	79 (16,9 %)
Chlorothiazide (480 cas)	54 (11,2%)	237 (49,4%)	96 (20 %)	60 (12,5 %)	33 (6,9 %)

TABLEAU 30

EXEMPLE D'ACTION DE LA CHLOROTHIAZIDE CHEZ UN SUJET REBELLE AUX

DIURÉTIQUES MERCURIELS

Jours du Trait.	Doses de Chlorothiazide	ClNH ⁴	Mercapto- mérine.	Diurèse	Poids
1		4 g		0 1.700	56 kg
2		4 g		0 1.300	
3		4 g	2cc S.C	1 1.200	
4				1 1.100	54 kg
5				0 1.700	
6				0 1.700	
7				0 1.600	
8		3 g		0 1.400	53 kg
9		3 g		0 1.400	
10		3 g	2cc S.C	0 1.700	
11				0 1.600	53 kg
12				0 1.400	
13				0 1.400	53 kg
14	2 g /j.			0 1.500	
15	2 g /j.			1 1.200	
16	2 g /j.			2 1.500	
17	1,5 g /j.			1 1.800	50 kg
18	1 g /j.			2 1.	
19				1 1.600	49 kg
20				1 1.	

MOR.. Marguerite , 45 ans. Communication interauriculaire, insuffisance cardiaque globale avec insuffisance tricuspidiennne et oedèmes des membres inférieurs. Echec de deux injections sous-cutanées de 2cc de Mercaptonérine, la chute de poids de 3 kg relevant essentiellement de deux ponctions évacuatrices de plèvre. Succès ultérieurs d'une cure de 5 jours de chlorothiazide, aux doses de 2 puis 1,5 puis 1 gramme par jour : il s'ensuit une perte de poids de 4 kg.

TABLEAU 31

EXEMPLE D'ASSOCIATION DES CURES DE CHLOROTHIAZIDE ET DE DIURETIQUES MERCURIELS DANS LE TRAITEMENT D'ATTAQUE D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Jours du Trait.	Doses de Chlorothiazide	ClNH ⁴	Mercapto mérine	Diurèse	Poids
1	1,5 g /j.				82 kg
2	1,5 g /j.			1 1.400	
3	1,5 g /j.			1 1.800	
4	1,5 g /j.			2 1.500	
5		3 g/j.		1 1.900	
6		3 g/j.		1 1.500	75 kg
7		3 g/j.		1 1.100	
8			2cc IM	0 1.700	
9	1,5 g /j.			2 1.750	
10	1,5 g /j.			1 1.	
11	1,5 g /j.			1 1.200	
12	1,5 g /j.			1 1.200	
13		3 g/j.		1 1.	69 kg
14		3 g/j.		0 1.800	
15		3 g/j.	2cc IM	1 1.100	
16	1,5 g /j.			3 1.	70 kg
17	1,5 g /j.			1 1.500	
18	1,5 g /j.			1 1.600	
19				1 1.800	
20		3 g/j.		1 1.600	
21		3 g/j.		0 1.700	69 kg
22		3 g/j.	2cc IM	0 1.900	
23				1 1.800	68 kg
24	1,5 g /j.			0 1.800	
25	1,5 g /j.			1 1.100	
26	1,5 g /j.			1 1.	
27	1,5 g /j.			0 1.800	
28				1 1.	

BRO.. Martial. 67 ans. Hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque globale avec oedèmes. Alternance de cures de chlorothiazide et des injections mercurielles. Les 28 jours de traitement se soldent par une perte de poids de 14 kg. La pression veineuse périphérique passe de 34 à 5 centimètres d'eau. L'azotémie avant et après traitement est à 0,65 g p.mille.

TABLEAU 32

EXEMPLE DE PROLONGATION DE LA DIURESE MERCURIELLE PAR LA
PRESCRIPTION ASSOCIEE DE CHLOROTHIAZIDE

Jours du Trait.	Doses de Chlorothiazide	ClNH ⁴	Mercapto- mérine	Diurèse	Poids
1				0 1.700	73 kg
2		5 g/j.		0 1.900	
3		5 g/j.		1 1.300	72 kg
4		5 g/j.	2 cc	1 1.900	71 kg
5				3 1.500	
6				1 1.500	
7				1 1.300	
8		5 g/j.		1 1.300	
9		5 g/j.		1 1.	72 kg
10		5 g/j.	2 cc	1 1.500	
11	2 g /j.			3 1.700	70 kg
12	2 g /j.			2 1.200	
13	2 g /j.			2 1.300	
14	2 g /j.			2 1.	68 kg
15				1 1.200	
16				2 1.	
17				0 1.900	69 kg

HUR. Marcel, 56 ans. Hypertension artérielle ; insuffisance cardiaque globale avec oedèmes. Une première injection de 2cc de Mercapto-mérine obtient une diurèse de 3,4 litre en 24 heures ; dès le lendemain, la diurèse devient inférieure à 1,5 litre par jour. La chlorothiazide, à raison de 2 g par jour, maintient après une seconde injection mercurielle d'effet identique, une diurèse voisine de 2 litres par jour. Il s'ensuit : 6 jours après la première injection, aucune perte de poids et 6 jours après la deuxième injection, une perte de poids de 3 kg.

B I B L I O G R A P H I E

- 1- BAER J.E., BEYER K.M., RUSSO M.F. et TITUS D.C. -
Renal tubular secretion of chlorothiazide (6 chloro-7-sulfamyl-1,2, 4 benzothiodiazine).
Fed. Proc. 17, 346, 1958.
- 2- BAYLISS R.I.S., MARRACK D., PIRKIS J., REES J.R. et ZILVA J. -
The use of chlorothiazide in the treatment of edema : a comparison with other diuretic agents. Am.
Am. New York Acad. Sc., 71, 442, 1958.
- 3- BAYLISS R.I.S., MARRACK D., PIRKIS J., REES J.R. et ZUVA J.F. -
Chlorothiazide : an oral diuretic.
Lancet, 1, 120, 1958.
4. BEYER K.M. - The mechanism of action of chlorothiazide.
Ann. New York Acad. Sc., 71, 363, 1958.
- 5- BEYER K.H.J., BAER J.E., RUSSO H.F. et NOLL R. -
Electrolyte excretion as influenced by chlorothiazide.
Science, 127, 146, 1958.
- 6- COBLENTZ B., MAURICE P., LIMA F., HEBERT J. et LENEGRÉ J. -
Evolution de l'albuminurie et de l'azotémie sous l'influence des diurétiques mercuriels au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque.
Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 70, 764, 1954.
- 7- CORCORAN A.C., MAC LEOD C., DUSTAN H.P. et PAGE I.M. -
Effects of chlorothiazide on specific renal functions in hypertension.
Circulation, 19, 355, 1959.
- 8- CROSLEY A.P. et CULLEN R.F. - Chlorothiazide : a physiologic connecting link.
Clinical Research Proceedings, 5, 307, 1957.
- 9- DUSTAN H.P., CUMMING G.R., CORCORAN A.C. et PAGE I.H. -
A mechanism of chlorothiazide-enhanced effectiveness of antihypertensive ganglioplegic drugs.
Circulation, 19, 360, 1959.

- 10- FABRE J. - Les oedèmes, Physiopathologie et traitement de la rétention d'eau. 1 vol., Masson édit., Paris, 1959.
- 11- FAIRWEATHER J., LEWIS J.M., FORD R.V. et CHAPMAN D.W. - Chlorothiazide in the management of edematous states.
Am. J. Med., 25, 120, 1957.
- 12- FERRERO C., LENEGRE J., SCEBAT L., DORET J.P. et LOIZEAU E. - Etude de l'influence hémodynamique immédiate du chlorothiazide chez les cardiaques.
Cardiologia, 36, 79, 1960.
- 13- FISHMAN S.I., JAPPE R.J., SCHWARTZ G., STECHEL G.M., FANKHAUSER A. BEHR D.J., et YARVIS J.J. - Chlorothiazide : a new approach to the therapy of edematous states.
New York J.Med., 58, 1679, 1958.
- 14- FORD R.V., - Diuretic therapy of congestive heart failure.
Ann. New York Acad. Sc., 71, 397, 1958.
- 15- FORD R.V. - Mechanism of action of diuretics as revealed by potentiation studies.
J. Lab. Clin. Med., 50, 814, 1957.
- 16- FORD R.V., MOYER J.H. et SPURR C.L. - Clinical and Laboratory observation on chlorothiazide (diuril).
Arch. Int. Med., 100, 582, 1957.
- 17- FORD R.V., ROCHELLE J.B., HANDLEY C.A., MOYER J.H. et SPURR C.L. Choice of a diuretic agent based on pharmacological principles.
J.A.M.A., 166, 129, 1958.
- 18- FORD R.V. et SPURR C.L. - Electrolyte excretion patterns due to chlorothiazide, a new orally effective diuretic agent.
Am. J. Med. 22, 965, 1957.
- 19- GOODKIND M.J., HARVEY R.M. et RICHARDS D.W. - Use of chlorothiazide in the treatment of edema.
Am. J. M. Sc, 235, 164, 1958.
- 20- HOLLANDER W., CHOBANIAN A.V., et WILKINS R.W. - Relationship between diuretic and antihypertensive effects of chlorothiazide and mercurial diuretics.
Circulation ,19, 827, 1959.
- 21- HOLLANDER W. et WILKINS R.W. - Chlorothiazide : a new type of drug for the treatment of arterial hypertension.
Boston M. Quart. 8, 69, 1957.

- 22- KIRRENDALL W.M. - Clinical evaluation of chlorothiazide.
Circulation, 19, 933, 1959.
- 23- LARAGH J.H. - Some effects of chlorothiazide on electrolyte
métabolism and its use in edematous states.
Ann. New York Acad. Sc., 71, 409, 1958.
- 24- LARAGH J.H. et DEMARTINI F.E. - Chlorothiazide in the manage-
ment of edema of heart failure, nephrosis and cirrhosis.
Circulation, 16, 904, 1959.
- 25- LENEGRE J. et HIMBERT J. - Les conséquences circulatoires rénales
du traitement de l'insuffisance cardiaque.
La Presse Médicale, 64, 625, 1956.
- 26- LENEGRE J., MAURICE P., COBLENTZ B. et LIMA E. - Le traitement
de l'insuffisance cardiaque chronique par la digitaline
et les diurétiques mercuriels.
Thérapie, 8, 113, 1953.
- 27- LOOMIS G.W. et GRISSON R.L. - Clinical effectiveness of chloro-
thiazide.
Circulation, 28, 752, 1958.
- 28- MAGID G.J. et FORSHAM P.H. - Clinical studies on the diuretic
effect of chlorothiazide.
Metabolism, 7, 589, 1958.
- 29- MOYER S.H., FORD R.V. et SPURR C.L. - Pharmacodynamics of chlo-
rothiazide (Diuril), an orally effective nonmercurial diu-
retic agent.
J. Pharmacol., Exper. Therap., 95, 529, 1957.
- 30- PINES T., SALAZAR E. et LOPEZ T. - Antiarrhythmic properties of
chlorothiazide.
Ann. New York Acad. Sc., 71, 380, 1958.
- 31- PITIS R.F. - Some reflections on mechanisms of action of diuretics.
Am. J. Med., 24, 745, 1958.
- 32- ROWE G.G. cité par KIRKENDALL W.M. -
Circulation, 19, 933, 1959.
- 33- SCHREINER G.B. et BLOOMER H.A. - Effect of chlorothiazide on the
edema of cirrhosis, neprosis, congestive heart failure and
chronic renal insufficiency.
New England J. Med., 257, 1016, 1957.

- 34- WANKO A.M. et FREIS E.D. - Altered vascular responsiveness following chlorothiazide or mercurial diuresis in normotensive subjects.
Circulation, 28, 792, 1958.
- 35- WARSHAW L.J. - Evaluation of chlorothiazide in the diuretic therapy of congestive heart failure.
Am. J. Cardiol., 3, 167, 1959.
- 36- WATSON W.C., THOMSON T.J. et BUCHANAN J.M. - Clinical and laboratory studies with chlorothiazide : an oral diuretic.
Lancet, 1, 1199, 1958.
- 37- ZENISEK M.F. et KIRKENDALL W.M. - The effect of administration of chlorothiazide (Diuril) (6 chloro-7 sulfamyl-1, 2, 4, benzothiadiazine - 1,1 dioxide) in man and the production of metabolic acidosis by its use.
Clinical Research Proceeding, 5, 294, 1957.

∴

